FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE RENNES

Année 1961 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

FONTANI Gaston, Paul

Né à MARSEILLE, le 10 Juillet 1934

Présentée et soutenue publiquement le 29 novembre 1961

A PROPOS DE L'ACTION INHIBITRICE de la VISNADINE SUR LA FIBRE LISSE

Son application dans le domaine coronarien

Président : M. le Professeur PATAY

L'EXPANSION
Éditeur

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE RENNES

Année 1961 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

FONTANI Gaston, Paul

Né à MARSEILLE, le 10 Juillet 1934

Présentée et soutenue publiquement le 29 novembre 1961

A PROPOS DE L'ACTION INHIBITRICE de la VISNADINE SUR LA FIBRE LISSE

Son application dans le domaine coronarien

Président : M. le Professeur PATAY

L'EXPANSION
Éditeur

F 13/63

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE RENNES

TABLEAU DU PERSONNEL

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	Lamache (Alexandre), Doyen	Clinique Médicale
	Tiollais (René), Assesseur	Chimie Pharmaceutique.
	Ardouin (Maurice)	Clinique Ophtalmologique.
	Bourel (Michel)	Clinique Médicale.
	Bourguet (Jacques)	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique.
	Chauvel (Yves)	Chimie Analytique.
Mme	Chevrel (Marie-Louise)	Anatomie Pathologique.
MM.	Cormier (Marcel)	Matière Médicale.
	Coutel (Yves)	Bactériologie et Hygiène
	Doby (Jean)	Parasitologie et Zoologie Appliquée.
	N	Histologie.
	Grégoire (Félix)	Pharmacie Galénique.
	Guelfi (Julien)	Physique.
	Guiheneuc (Bernard)	Clinique Chirurgicale.
	Huard (Pierre)	Anatomie.
	Le Gac (Paul)	Chimie Médicale.
	Le Guyon (Robert)	Biologie Expérimentale.
	Leroy (Denis)	Clinique des Maladies Infectieuses.
	Maruelle (Roger)	Pathologie Chirurgicale.
	Patay (René)	Physiologie.
	Pecker (Jean)	Clinique Neuro-Chirurgicale.
	Pellé (Abel)	Clinique Chirurgicale.
	Sambron (Joseph)	Pathologie générale et interne.
	Toulouse (Rémy)	Clinique Obstétricale.
	Vivien (Paul)	Thérapeutique.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS ET AGRÉGÉS

MM.	Catros (André)	Ophtalmologie.
	Duhamel (Bernard)	Chirurgie.
	Gastard (Joseph)	Thérapeutique.
	Gouffault (Jacques)	Médecine Générale.
	Jouan (Pierre)	Chimie Biologique Pharmaceutique.
	Lanchou (Gabriel)	Anatomie.
	Limbour (Jean)	Oto-Rhino-Laryngologie.
	Paulet (Georges)	Physiologie.
	Richier (Jean-Laurent)	Médecine Générale.
	Sabouraud (Olivier)	Médecine.
	Sournia (Jean)	Chirurgie.
	Van den Driessche (Jean)	Pharmacologie.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544724_0019

A MON PÈRE,

A MA MÈRE,

A MA FEMME,

A MON FILS,

En témoignage de mon affection.

A MON FRÈRE,

A TOUS MES PARENTS,

A MES AMIS.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE,

Monsieur le Professeur PATAY.

Professeur de Physiologie.

Chevalier de la Légion d'honneur.

Croix de Guerre 14-18.

Médaille Militaire,

qui a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse et qui nous a fait le grand honneur de la présider.

Son aide constante nous a permis de mener à bien ce travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueuse gratitude.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY :

A Monsieur le Professeur Le Gac

Professeur de Chimie médicale.

A Monsieur le Professeur Bourel

Professeur de Clinique médicale.

A Monsieur le Professeur agrégé Gouffault,

qui auront à juger cette Thèse.

Qu'ils soient remerciés ici pour l'enseignement qu'ils nous ont prodigué et l'aide qu'ils nous ont apportée dans nos études.

A TOUS NOS MAITRES

de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Rennes.

et des Hôpitaux de Rennes.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUGAM,

Médecin Chef de l'Hôpital de Morlaix.

Avec notre profonde reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a donné.

A MONSIEUR LE DOCTEUR NABERT,

Chirurgien Chef de l'Hôpital de Morlaix.

Nous lui témoignons notre respectueuse reconnaissance pour son bienveillant accueil dans son service.

SITUATION HOSPITALIÈRE

Stagiaire interne à l'Hôpital-Hospice de Morlaix

du 15 août 1959 au 15 février 1961

I. — INTRODUCTION

Depuis quelques années, la question des affections cardiaques, et, en particulier, des insuffisances coronariennes, est à l'ordre du jour.

En effet, malgré l'enrichissement sans cesse croissant des moyens thérapeutiques, l'avenir de ces malades pose toujours un problème angoissant.

Le Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Rennes a entrepris, depuis deux ans, un travail sur le Leucocyanidol (1) : produit extrait du vin, qui a une action constrictive importante sur les coronaires.

Il a donc semblé intéressant d'étudier l'effet de quelques vaso-dilatateurs coronariens sur le spasme provoqué par ce produit.

L'action de ce tannoïde s'étant révélée trop brutale pour permettre de comparer des corps dont les propriétés coronaro-dilatatrices sont quelquefois très voisines, nous avons dû faire appel à la post-hypophyse, pour les expériences de rhéographie.

Notre expérimentation a porté essentiellement sur quatre produits :

— trois sont utilisés depuis longtemps : Théophylline,
Aminophylline,
Khelline ;

— le quatrième, la Visnadine, de connaissance plus récente, est par là même, d'un intérêt comparatif plus grand.

Nous avons envisagé notre étude comme suit :

1) *Le premier chapitre* sera consacré à quelques données chimiques essentielles sur les produits employés, en s'attachant particulièrement à la Visnadine.

2) *Le deuxième chapitre*, après un bref rappel des travaux pharmacologiques publiés sur la Visnadine, traitera de notre expérimentation physiologique.

— Dans un premier temps, il nous a paru important de comparer l'activité sur la fibre musculaire lisse de la Visnadine, à celles de la Théophylline, de l'Aminophylline et de la Khelline.

Pour ces essais nous avons fait appel à la technique classique de l'intestin isolé, en l'occurence, un segment de trois centimètres de duodénum de lapin et nous avons utilisé un agent contracturant bien connu : l'Acétylcholine.

— Dans un deuxième temps, nous avons étudié l'activité coronaro-dilatatrice des différents produits ;

d'une part :

en utilisant la technique du cœur isolé de lapin, perfusé à pression constante, nous avons évalué le débit coronarien.

d'autre part :

en utilisant la technique du cœur isolé de lapin, perfusé à débit constant, nous avons évalué les variations de pression en amont, liées à la vasomotricité coronarienne.

Dans le cadre de ces recherches, il eut été intéressant d'essayer une technique mise au point par JOURDAN (2).

Elle consiste en la mesure du débit veineux coronaire du cœur *in situ*. Cet auteur opère sur le chien chloralosé et hépariné, placé sous respiration artificielle.

Une dérivation du sang du sinus veineux coronaire dans un circuit extérieur à l'organisme, comportant un compteur de débit, permet de mesurer le sang qui est réchauffé puis réinjecté au fur et à mesure dans la veine saphène, à l'aide d'un appareil de JOUVELET. Les produits étudiés sont injectés par voie intraveineuse. Malheureusement, cette technique était inapplicable pour nous, du fait de la difficulté de se procurer des chiens en nombre suffisant et de l'absence d'un compteur de débit adéquat.

— Dans un troisième temps, nous avons étudié, sur le lapin endormi, les effets de l'injection intraveineuse de Visnadine sur la pression carotidienne et la respiration, puis nous avons recherché son action, après injection d'une dose de Leucocyanidol ou de post-hypophyse suffisante pour amener la pression carotidienne à un chiffre très bas, par défaillance cardiaque.

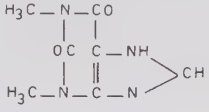
3) *Le troisième et dernier chapitre* consistera en une analyse des résultats expérimentaux obtenus et nous ferons état de quelques essais cliniques de la Visnadine publiés récemment.

II. — DONNÉES CHIMIQUES SUR LES PRODUITS UTILISÉS

1) Rappel de quelques données chimiques sur la Théophylline :

La Théophylline a été découverte par Kossel (3) en 1888, à partir des feuilles de thé. Cet auteur sépare de l'extrait alcoolique de ces feuilles son principal composant : la caféine et obtient un liquide renfermant divers dérivés xanthiques. Diverses méthodes de fractionnement et de purification lui permettent d'en isoler la Théophylline.

La Théophylline se présente comme une poudre microcristalline blanche, inodore et de saveur faiblement amère. Sa formule [*Traité de pharmacie chimique* (4)] correspond à : $C_7H_8O_2N_4$, OH_2 :



Elle est peu soluble à froid dans l'eau et dans l'alcool à 90°, mais facilement soluble dans ces liquides bouillants. Elle est également soluble dans le chloroforme.

2) Rappel de quelques données chimiques sur l'Aminophylline :

L'Aminophylline est une combinaison de la Théophylline avec l'Ethylènediamine.

Elle se présente comme une poudre microcristalline blanche ou légèrement jaune ; elle a une faible odeur ammoniacale et un goût frais, puis amer.

Sa formule (*Traité de pharmacie chimique*, op. cit.) correspond à : $(C_7H_8O_2N_4)\ 2\ C_2H_4\ (NH_2)\ 2,\ 2\ OH_2$.

L'Aminophylline est soluble dans l'eau (5/100 environ) mais insoluble dans l'alcool et l'éther.

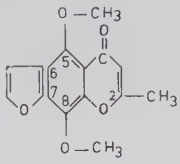
3) Rappel de quelques données chimiques sur la Khelline :

La Khelline a été découverte par Mustapha (5) en 1879, à partir des fruits d'une ombellifère : l'Ammi Visnaga.

Elle se présente comme une poudre microcristalline blanche ou légèrement jaune, inodore et de saveur amère.

Son point de fusion est de 153-154°.

Sa formule [*Annales de Pharmacie française* (6)] correspond à : $C_{14}H_{12}O_5$:



La Khelline est insoluble dans l'eau et l'éther de pétrole mais se dissout à 20°, dans l'éther, l'alcool éthylique, l'alcool méthylique et l'acétone.

4) Rappel de quelques données chimiques sur la Visnadine :

Depuis la découverte de la Khelline, de nombreux travaux ont été effectués sur les principes actifs de l'Ammi Visnaga.

En 1931, Samaan (7) isole des graines de cette plante un liquide huileux, coloré, auquel a été donné le nom de Visnagane.

En 1950, aux Etats-Unis, Cavallito et Rockwell (8), puis, un peu plus tard Smith et coll. (9) utilisant diverses méthodes de purification et de fractionnement, obtiennent le Visnagane sous forme d'une substance cristalline fondant à 86-88°, puis en isolent plusieurs corps différents, dont trois chimiquement voisins qu'ils nomment :

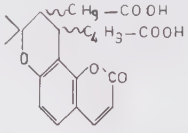
Samidine — Dihydrosamidine — Visnadine

Ces corps sont des diesters d'un glycol d'une structure complexe dont une fonction alcool est estérifiée par l'acide acétique et l'autre par l'acide α-méthyl-butyrique pour la Visnadine.

L'Ammi Visnaga fut, en 1956, l'objet d'un autre travail important, effectué en Egypte par Badran et Starkowsky (10). Ces auteurs isolent, non plus des semences, mais des ombelles de cette plante, une substance microcristalline fondant à 84-89° et qu'ils nomment : Provismine.

Par cristallisations répétées dans l'éther de pétrole, ils décomposent ce « Visnagane cristallisé » en deux corps chimiquement proches : la Provismine « A » (90 % environ) répondant à la formule brute $C_{21}H_{24}O_7$ et la Provismine « B » (10 % environ) répondant à la formule $C_{23}H_{30}O_7$.

Puis W. Bencze, O. Halpern et H. Schmid (11) établirent que la formule de la Provismine « A » était :

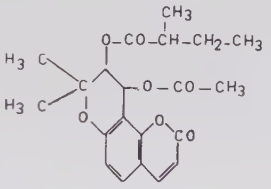


c'est-à-dire exactement celle que Smith et coll. (op. cit. 9) avaient déterminée pour la Visnadine.

La comparaison des constantes physico-chimiques (point de fusion, pouvoir rotatoire) et l'étude spectrographique en infra-rouge confirma l'identité des deux substances.

On peut donc considérer maintenant que la Provismine « A », isolée des ombelles d'Ammi Visnaga, et la Visnadine, extraite des graines de cette même plante, constituent un seul et même corps.

Notre expérimentation a porté essentiellement sur la Visnadine (Provismine) qui se présente comme une poudre microcristalline blanche ou à peine colorée, inodore, insipide dont la formule correspond à $C_{21}H_{24}O_7$.



Son point de fusion est de 85-88° C.

Cette substance est pratiquement insoluble dans l'eau (1 pour 200.000 environ) mais soluble dans l'éthanol, le méthanol, l'acétate d'éthyle, l'acétone, le chloroforme, l'éther, le propylène glycol.

*
**

Au cours de nos essais nous avons réalisé, pour les différents produits, une solution identique, en utilisant le polyéthylène glycol comme solvant.

Il a été facile de dissoudre chacun de ces produits dans du polyéthylène glycol à chaud (50°).

Chaque solution mère contient un milligramme de produit par centimètre cube.

A partir de solutions mères, il a été réalisé les dilutions suivantes :

Deux centimètres cubes de la solution mère sont additionnés de deux centimètres cubes de polyéthylène glycol et de quatre centimètres cubes d'eau physiologique.

La dilution contient donc deux cent cinquante gammas de produit par centimètre cube.

*
**

Avant de terminer ce chapitre, nous croyons devoir résumer ici les recherches effectuées, concernant la toxicité de la Visnadine.

Toxicité aiguë :

J. Sallé et P. Nau (12) ont étudié la toxicité aiguë de la Visnadine par voie sous-cutanée, chez la souris blanche.

Dans des expériences préliminaires, ces auteurs montrent que la dose de propylène glycol employée comme solvant (*) est supportée sans inconvénient par des souris de même origine que celles utilisées pour l'expérimentation.

Les essais faits à des doses de 0,1 à 0,5 grammes par kilo donnent les résultats suivants :

Doses en mg/10 g	1	1,5	2	2,5	3	4	5
Mortalité en 24 h. sur 10 souris	2	3	4	4	4	5	6

Le calcul de la toxicité aiguë donne une DL_{50} égale à 370 mg/kg. Par voie sous-cutanée, chez la souris, la Visnadine se montre donc peu toxique.

A. Quevauviller et S. Garcet (13) ont étudié la toxicité aiguë de la Visnadine, par voie digestive, chez des souris femelles d'un poids moyen de vingt grammes. Le produit, en suspension dans une pseudo-solution de gomme arabique, est administré à l'aide d'une petite sonde œsophagienne.

Aux doses toxiques, les symptômes observés sont : une perte d'équilibre, des convulsions, puis la mort.

Les résultats quantitatifs sont les suivants :

Visnadine :							
Doses en g/kg	1,5	2	2,5	3	4	5	6
Mortalité en 24 h. sur 6 souris	0	1	3	1	2	5	6

Le calcul de la toxicité aiguë donne une DL_{50} égale à 3,88 g/kg. Par voie digestive chez la souris, la Visnadine se montre donc très peu toxique.

Toxicité chronique :

J. Sallé et P. Nau (op. cit.) ont également étudié la toxicité chronique de la Visnadine chez le rat et le retentissement d'une administration prolongée sur le nombre des hématies et sur la formule leucocytaire.

(*) En ce qui concerne nos expériences, nous avons abandonné ce solvant qui, isolément, présentait une action inhibitrice très nette sur les contractions de la fibre lisse.

Cette expérimentation compare un lot de dix animaux qui reçoivent deux cents milligrammes de Visnadine par kilo de poids vif, par jour, pendant un mois et, un lot témoin.

Pendant l'essai, la courbe pondérale se maintient et reste identique dans les deux groupes. Un rat traité meurt, un rat témoin également. Les examens hématologiques pratiqués avant le début de l'expérience, puis après dix jours et trente jours de traitement, ne montrent aucun retentissement notable sur le nombre des globules rouges et sur la formule blanche.

Les examens histologiques pratiqués en fin d'expérience sur le foie, le cœur, le cerveau, ne décèlent aucune lésion de toxicité.

III. — ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

TRAVAUX ANTÉRIEURS

Un certain nombre d'études pharmacodynamiques ont été faites sur le Visnagane, notamment par Samaan (14), Smith et coll. (op. cit.), Peres-Gomez (15) et, plus récemment par Moniz de Bettencourt et coll. (16). Ces derniers ont comparé l'activité spasmolytique du Visnagane à celle de la Khelline et de la Papavérine et chiffré son action coronaro-dilatatrice par rapport à celle de la Khelline.

Ils ont conclu, d'une part, à une action spasmolytique beaucoup plus marquée et, d'autre part, à une action coronaro-dilatatrice six fois plus grande.

Ces constatations ont été confirmées par Quevauviller et Garcet (op. cit.) et par Sallé et Nau (op. cit.) qui ont effectué des essais comparatifs de la Khelline et de la Visnadine, constituant essentiel du Visnagane.

Leurs travaux se résument de la façon suivante :

1) *Activité spasmolytique.*

— Sur le duodénum isolé de rat, vis-à-vis de l'acétylcholine, « la Visnadine a une action spasmolytique beaucoup plus importante que la Khelline » (Quevauviller et Garcet).
— Sur l'iléon isolé de cobaye, vis-à-vis de l'acétylcholine.
— Sur l'iléon isolé de cobaye, vis-à-vis du chlorure de baryum.
— Sur l'iléon isolé de cobaye vis-à-vis de l'histamine.
— Sur l'utérus isolé de rat vis-à-vis de l'acétylcholine.
— Sur l'utérus isolé de rat vis-à-vis de l'extrait hypophysaire, « l'action spasmolytique de la Visnadine est quatre à quinze fois supérieure à celle de la Khelline selon les organes et les agents spasmogènes utilisés » (Sallé et Nau).

2) *Action coronaro-dilatatrice.*

Par mesure du débit coronarien sur le cœur isolé de lapin : « la Visnadine donne un débit coronarien plus important et une action plus prolongée que la Khelline » (Quevauviller et Garcet).

3) *Action sur la pression sanguine.*

Par enregistrement de la pression carotidienne sur le chien endormi : « par voie intraveineuse la Khelline est toujours hypotensive, tandis que la Visnadine, après un crochet hypotensif fugace, semble avoir une action pressive dans la majorité des cas » (Quevauviller et Garcet).

4) Quevauviller et Garcet ont également essayé de vérifier si l'action vasodilatatrice observée sur les coronaires de lapin existait sur les vaisseaux périphériques.

En perfusant l'oreille isolée de lapin ils n'obtiennent aucune variation de la vaso-motricité avec la Khelline et la Visnadine.

EXPÉRIMENTATION PERSONNELLE

1) Action spasmolytique comparée de la Visnadine, de la Khelline, de l'Aminophylline, de la Théophylline :

Dans notre expérimentation il nous a paru intéressant, avant de comparer l'activité coronaro-dilatatrice de la Visnadine, de la Khelline, de la Théophylline et de l'Aminophylline, d'étudier leur action sur la fibre musculaire lisse.

Pour ces essais, nous avons fait appel à la technique classique de l'intestin isolé de lapin.

Après laparotomie, nous prélevons un fragment de duodénum d'une longueur de trois centimètres, que nous fixons à son extrémité inférieure, à la base coudée d'une tige support, tandis que son extrémité supérieure est reliée à un levier inscripteur de Boulitte. Nous plongeons ce fragment dans un tube contenant vingt-cinq centimètres cubes de Tyrode maintenu à 38° et oxygéné dans un bain-marie à organes isolés, type Valette. En réalisant une tension convenable, les mouvements spontanés de l'intestin apparaissent rapidement et sont inscrits sur un cylindre. Ces contractions périodiques spontanées sont visibles au début de chacun de nos tracés.

Pour mettre en évidence l'action spasmolytique des produits étudiés, nous avons utilisé un agent contracturant bien connu : l'Acétylcholine.

— Notre premier tracé (figure 1, A) a été obtenu en ajoutant deux centimètres cubes d'une solution d'Acétylcholine à cent gammas par centimètre cube aux vingt-cinq centimètres cubes de tyrode (soit une dilution de huit gammas par centimètre cube). Le fragment duodénal répond immédiatement par une contraction marquée et durable, interrompue par lavage, au bout de dix-sept minutes.

— Dans un premier temps, nous avons cherché à supprimer le spasme provoqué par l'Acétylcholine, en faisant agir une dose identique de chacun des produits.

— Le tracé (figure 1, B) montre d'abord la contraction obtenue par addition de deux centimètres cubes de la solution d'Acétylcholine. Deux minutes trente après, l'introduction de deux centimètres cubes de la solution de Théophylline à deux cent cinquante gammas par centimètre cube (soit une dilution de vingt gammas par centimètre cube) donne une chute très minime du tonus, donc une action spasmolytique pratiquement nulle, dans les conditions de l'expérience.

— Le tracé (figure 1, C) montre, après la contraction obtenue par addition de deux centimètres cubes de la solution d'Acétylcholine, le résultat de l'addition de deux centimètres cubes de la solution d'Aminophylline à deux cent cinquante gammas par centimètre cube (soit une dilution de vingt gammas par centimètre cube). Nous voyons une chute du tonus plus importante que pour la Théophylline mais, cependant, peu marquée et passagère. L'Aminophylline a donc une action spasmolytique légère et fugace dans les conditions de l'expérience.

— Le tracé (figure 1, D) montre également la contraction obtenue par addition de la solution d'Acétylcholine et deux minutes après, une chute du tonus pratiquement identique à celle de l'Aminophylline, obtenue par l'addition de deux centimètres cubes de la solution de Khelline à deux cent cinquante gammas par centimètre cube (soit une dilution de vingt gammas par centimètre cube).

Nous avons donc ici une action spasmolytique un peu plus marquée, mais également peu durable, dans les conditions de l'expérience.

— Le tracé (figure 1, E) montre, après la contraction obtenue par l'addition de deux centimètres cubes de la solution d'Acétylcholine, une chute du tonus rapide, importante et durable, provoquée par l'addition de deux centimètres cubes de la solution de Visnadine à deux cent cinquante gammas par centimètre cube (soit une dilution de vingt gammas par centimètre cube).

La Visnadine révèle donc une action spasmolytique nette et prolongée, dans les conditions de l'expérience.

Nous pouvons donc conclure, qu'à la dose de vingt gammas, la Visnadine a supprimé l'action contracturante provoquée par huit gammas d'Acétylcholine.

Dans les mêmes conditions, la Théophylline, l'Aminophylline et la Khelline se sont montrées pratiquement inefficaces.

— Pour confirmer ces résultats, nous avons recherché si l'introduction préalable des différentes substances essayées était capable d'empêcher l'action de l'acétylcholine.

— Le tracé (figure 2, A) montre que l'addition au Tyrode de deux centimètres cubes de la solution de Visnadine à deux cent cinquante gammas par centimètre cube (soit une dilution de vingt gammas par centimètre cube) donne un blocage total des contractions rythmiques et une légère baisse du tonus.

L'addition de deux centimètres cubes d'une solution d'Acétylcholine à cent gammas par centimètre cube (soit une dilution de huit gammas par centimètre cube) effectuée deux minutes trente après, donne une très minime reprise du tonus.

— Le tracé (figure 2, B) montre, après addition au Tyrode de deux centimètres cubes de la solution de Khelline à deux cent cinquante gammas par centimètre cube (soit une dilution de vingt gammas par centimètre cube) une

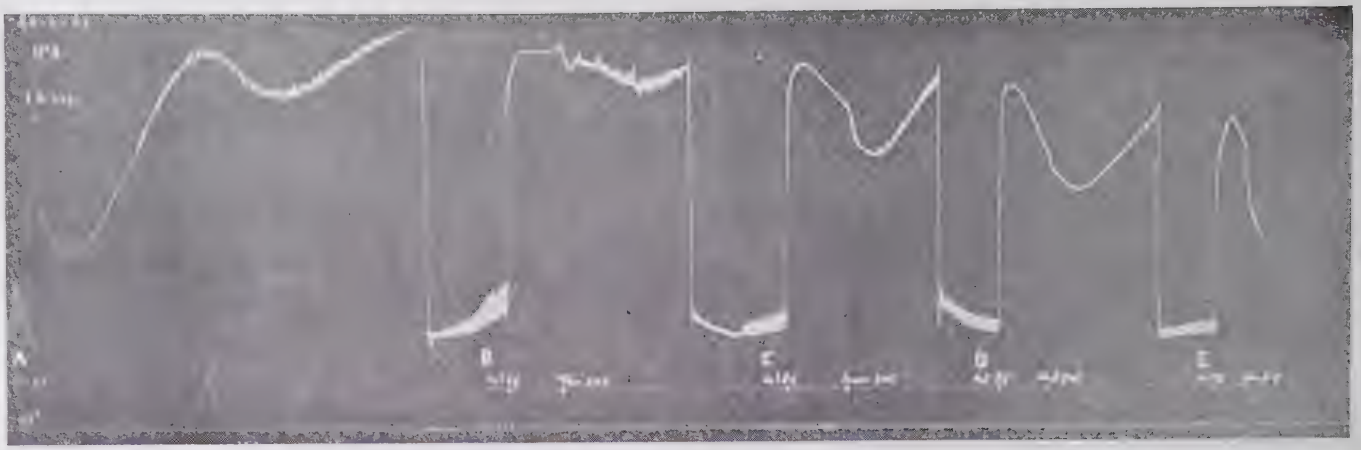


FIGURE 1. — *Duodénum isolé de lapin*

A) Action contracturante de 8 γ d'Acétylcholine.

B) Action de 20 γ de Théophylline sur le spasme provoqué par 8 γ d'Acétylcholine.

C) Action de 20 γ d'Aminophylline sur le spasme provoqué par 8 γ d'Acétylcholine.

D) Action de 20 γ de Khelline sur le spasme provoqué par 8 γ d'Acétylcholine.

E) Action de 20 γ de Visnadine sur le spasme provoqué par 8 γ d'Acétylcholine.

diminution très marquée de l'amplitude des contractions rythmiques et une légère baisse du tonus.

L'adjonction de deux centimètres cubes de la solution d'Acétylcholine donne une disparition des contractions rythmiques et une contraction tonique moyenne et durable.

— Le tracé (figure 2, C) nous permet de voir que l'addition au Tyrode de deux centimètres cubes de la solution d'Aminophylline à deux cent cinquante gammas par centimètre cube (soit une dilution de vingt gammas par centimètre cube) donne une légère baisse du tonus mais avec persistance des contractions rythmiques.

L'addition de deux centimètres cubes de la solution d'Acétylcholine fait disparaître les contractions rythmiques et provoque une contraction tonique très marquée et durable.

— Le tracé (figure 2, D) montre que l'addition au Tyrode de deux centimètres cubes de la solution de Théophylline à deux cent cinquante gammas par centimètre cube (soit une dilution de vingt gammas par centimètre cube) donne une diminution marquée de l'amplitude des contractions rythmiques et une légère baisse du tonus.

L'addition, deux minutes après, de deux centimètres cubes de la solution d'Acétylcholine, provoque la disparition des contractions rythmiques et une contraction tonique marquée et durable.

Nous pouvons donc conclure, qu'à la dose de vingt gammas, la Visnadine possède une action inhibitrice préventive vis-à-vis de l'action contracturante de huit gammas d'Acétylcholine.

Dans les mêmes conditions, la Khelline a une faible action inhibitrice, l'Aminophylline et la Théophylline, pratiquement aucune action préventive.

On peut donc dire que la Visnadine a une action spasmolytique plus importante que la Khelline, la Théophylline et l'Aminophylline.

2) Etude de l'activité coronaro-dilatatrice de la Visnadine, de la Khelline, de la Théophylline, de l'Aminophylline.

Dans une première série d'expériences nous avons utilisé la technique du cœur isolé de lapin, perfusé à *pression constante* : le liquide de perfusion (Locke - Ringer) placé dans un récipient à niveau constant (soixante-cinq centimètres au-dessus du cœur) et convenablement oxygéné, arrive dans l'aorte aussitôt après réchauffement dans un serpentin plongé dans une cuve à température constante (quarante degrés).

La canule est liée de telle sorte que son ouverture soit à la hauteur des orifices des artères coronaires. Par précaution, les hiles pulmonaires et la veine cave supérieure sont ligaturés.

Une deuxième canule, introduite dans l'oreillette droite par la veine cave inférieure, reçoit le liquide de perfusion à sa sortie du réseau coronarien et

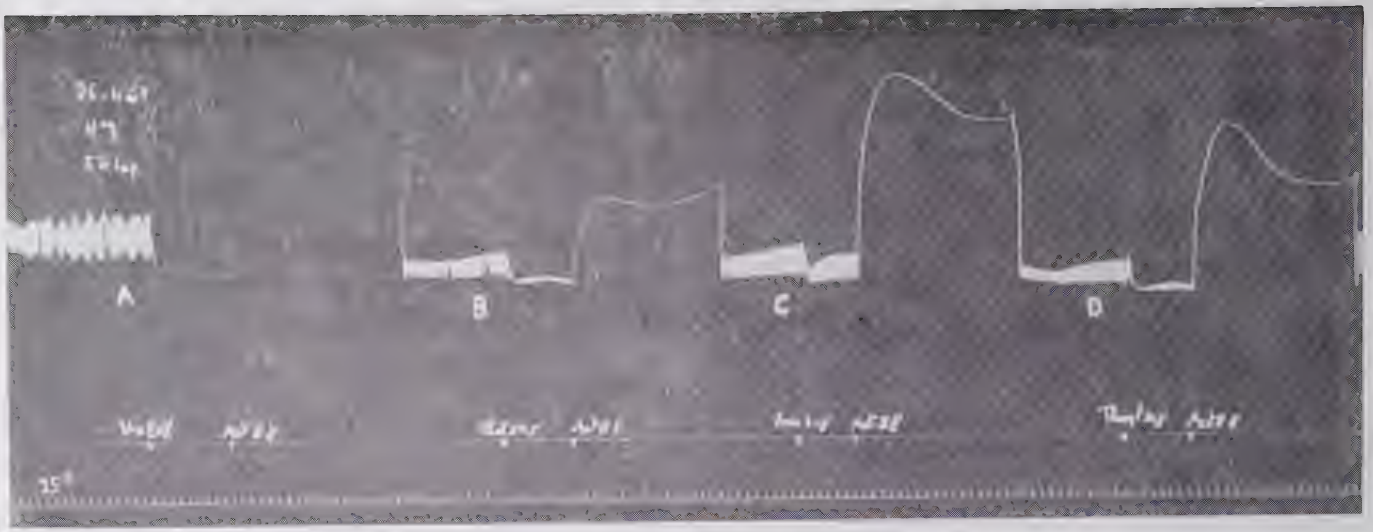


FIGURE 2. — *Duodénum isolé de lapin*

A) Action préventive de 20 γ de Visnadine vis-à-vis de l'action contracturante de 8 γ d'Acétylcholine.

B) Action préventive de 20 γ de Khelline vis-à-vis de l'action contracturante de 8 γ d'Acétylcholine.

C) Action préventive de 20 γ d'Aminophylline vis-à-vis de l'action contracturante de 8 γ d'Acétylcholine.

D) Action préventive de 20 γ de Théophylline vis-à-vis de l'action contracturante de 8 γ d'Acétylcholine.

l'amène au rhéographe électrique. Chaque goutte, tombant entre les électrodes de cet appareil, établit un bref contact qui, par l'intermédiaire d'un compteur d'impulsion Racia et d'un signal de Deprez, se traduit, sur le tracé, par un petit trait vertical.

La comparaison entre le tracé ainsi obtenu et le tracé de temps sous-jacent permet de mesurer les variations du débit coronarien.

Les produits sont injectés dans le tuyau de perfusion, au voisinage de l'entrée du cœur.

Pour mettre en évidence leur action dilatatrice, nous avons provoqué, en premier lieu, une contraction des coronaires, en utilisant la post-hypophyse.

— Le tracé (figure 3, A) montre l'action vaso-constrictive de la post-hypophyse sur les coronaires. Le débit coronarien étant régulier et de cinquante gouttes à la minute, nous injectons une demi-unité de post-hypophyse. On note, au bout de quarante secondes environ, un ralentissement du débit coronarien qui passe à trente gouttes à la minute. Cet effet est durable.

— Le tracé (figure 3, B) permet de constater l'activité de la Visnadine sur les coronaires. Après avoir obtenu, par injection de une demi-unité de post-hypophyse, un ralentissement du débit coronarien de trente gouttes à la minute, nous introduisons dans le tuyau de perfusion deux centimètres cubes de notre solution de Visnadine (soit cinq cents gammas). En cinquante secondes le débit coronarien augmente, passe à cent six gouttes à la minute. Cet effet persiste cinq minutes.

La Visnadine a donc une action coronaro-dilatatrice puissante, rapide et d'assez longue durée, dans les conditions de l'expérience.

— Le tracé (figure 3, C) montre le ralentissement du débit coronarien provoqué par la post-hypophyse qui est ici de trente-six gouttes à la minute. L'injection de deux centimètres cubes de la solution de Khelline (soit cinq cents gammas) donne, en cinquante secondes, une augmentation du nombre des gouttes qui passent à soixante-deux à la minute, et dure trois minutes.

La Khelline a donc une action coronaro-dilatatrice moins importante et de plus courte durée que la Visnadine, dans les conditions de l'expérience.

— Le tracé (figure 3, D) montre que la post-hypophyse a ramené le débit coronarien à vingt-huit gouttes à la minute. L'injection de deux centimètres

FIGURE 3. — *Rhéographie du débit coronaire chez le lapin* ——→

A) Action de 1/2 V. de post-hypophyse sur le débit coronarien.

B) Action de 500 γ de Visnadine sur le débit coronarien préalablement diminué par 1/2 V. de post-hypophyse.

C) Action de 500 γ de Khelline sur le débit coronarien préalablement diminué par 1/2 V. de post-hypophyse.

D) Action de 500 γ d'Aminophylline sur le débit coronarien préalablement diminué par 1/2 V. de post-hypophyse.

E) Action de 500 γ de Théophylline sur le débit coronarien préalablement diminué par 1/2 V. de post-hypophyse.

FIGURE 3

cubes de la solution d'Aminophylline (soit : cinq cents gammas) donne, en une minute, une accélération du débit coronarien qui passe à cinquante-six gouttes à la minute et dure deux minutes trente secondes.

L'Aminophylline a donc des propriétés coronaro-dilatatrices un peu plus importantes mais d'une durée légèrement plus courte que la Khelline dans les conditions de l'expérience.

— Le tracé (figure 3, E) montre qu'après l'injection de post-hypophyse le débit coronarien est de trente gouttes à la minute. L'introduction de deux centimètres cubes de la solution de Théophylline (soit cinq cents gammas) provoque, en quarante secondes, une augmentation du nombre des gouttes qui passent à soixante à la minute. Mais l'effet est bref : une minute trente secondes.

La Théophylline a donc une action coronaro-dilatatrice d'une intensité égale à l'Aminophylline mais très fugace, dans les conditions de l'expérience.

Nous pouvons conclure qu'à la dose de cinq cents gammas, la Visnadine augmente de quatre-vingt-huit pour cent le débit coronarien préalablement ralenti par une demi-unité de post-hypophyse. La durée d'action étant de cinq minutes.

Dans les mêmes conditions, la Khelline augmente le débit coronarien de quarante-deux pour cent, pendant trois minutes ; l'Aminophylline de cinquante pour cent, pendant deux minutes, trente secondes et la Théophylline de cinquante pour cent, pendant une minute trente secondes.

Le tableau ci-dessous résume ces essais :

	Pourcentage d'augmentation du débit coronarien	Durée d'action
Visnadine 500	88 %	5'
Khelline 500	42 %	3'
Aminophylline 500	50 %	2' 30"
Théophylline 500	50 %	1' 30"

On peut donc dire que la Visnadine a une action coronaro-dilatatrice plus puissante et de plus longue durée que la Khelline, l'Aminophylline et la Théophylline.

Dans une deuxième série d'expériences, pour confirmer les résultats précédents, nous avons utilisé la technique du cœur isolé de lapin, perfusé à *débit constant* : le liquide de perfusion (Locke-Ringer), convenablement oxygéné, est envoyé dans l'aorte par un appareil de perfusion de Henry, après réchauffement dans un serpentin plongé dans une cuve à température cons-

tante (quarante degrés). Les hiles pulmonaires et la veine cave supérieure sont ligaturés. La section de la veine cave inférieure à proximité de l'oreillette droite, permet au liquide de perfusion de s'écouler, sans résistance, à sa sortie du réseau coronarien. Un manomètre à mercure, type Ludwig, est mis en dérivation juste au-dessus de la canule aortique et enregistre les variations de pression en amont, liées à la vaso-motricité coronarienne.

Les produits sont injectés à l'entrée de l'appareil de perfusion, en conséquence, sur les tracés, il y aura un temps de latence d'environ trente secondes entre le signal d'injection et l'arrivée du produit dans les coronaires.

Pour mettre en évidence l'action dilatatrice, nous avons provoqué, en premier lieu, une constriction des coronaires en utilisant le Leucocyanidol.

— Le tracé (figure 4, A) nous fait constater l'activité de la Visnadine. Après avoir obtenu une augmentation très nette de la pression, en faisant agir deux centigrammes de Leucocyanidol, nous injectons deux centimètres cubes de la solution de Visnadine (soit cinq cents gammas) : on note immédiatement une chute brutale puis une remontée lente de la pression qui se stabilise à un niveau légèrement supérieur à la pression initiale.

La Visnadine a donc une action coronaro-dilatatrice puissante car, pratiquement, elle supprime le spasme provoqué par le Leucocyanidol et ceci, d'une façon durable, dans les conditions de l'expérience.

— Le tracé (figure 4, B) montre l'augmentation de la pression provoquée par le Leucocyanidol. L'injection de deux centimètres cubes de la solution de Khelline (soit cinq cents gammas) donne une chute brutale, suivie d'une remontée lente de la pression qui se régularise à un niveau supérieur au niveau primitif.

La Khelline a donc, dans les conditions de l'expérience, une action coronaro-dilatatrice importante car, pratiquement, elle supprime, d'une façon identique à la Visnadine, le spasme provoqué par le Leucocyanidol.

— Le tracé (figure 4, C) montre l'augmentation de la pression due au Leucocyanidol. L'injection de deux centimètres cubes de la solution d'Aminophylline (soit cinq cents gammas) donne une chute brutale puis une élévation lente de la pression qui dépasse très nettement la pression initiale.

L'Aminophylline a donc une action coronaro-dilatatrice, mais celle-ci ne supprime que passagèrement le spasme provoqué par le Leucocyanidol, dans les conditions de l'expérience.

— Le tracé (figure 4, D) montre l'augmentation de la pression provoquée par le Leucocyanidol. L'injection de deux centimètres cubes de la solution de Théophylline (soit cinq cents gammas) donne, comme avec l'Aminophylline, une chute brutale puis une remontée lente de la pression qui atteindra un niveau supérieur au niveau de la pression primitive.

Dans les conditions de l'expérience, la Théophylline a donc une action coronaro-dilatatrice superposable à celle de l'Aminophylline.

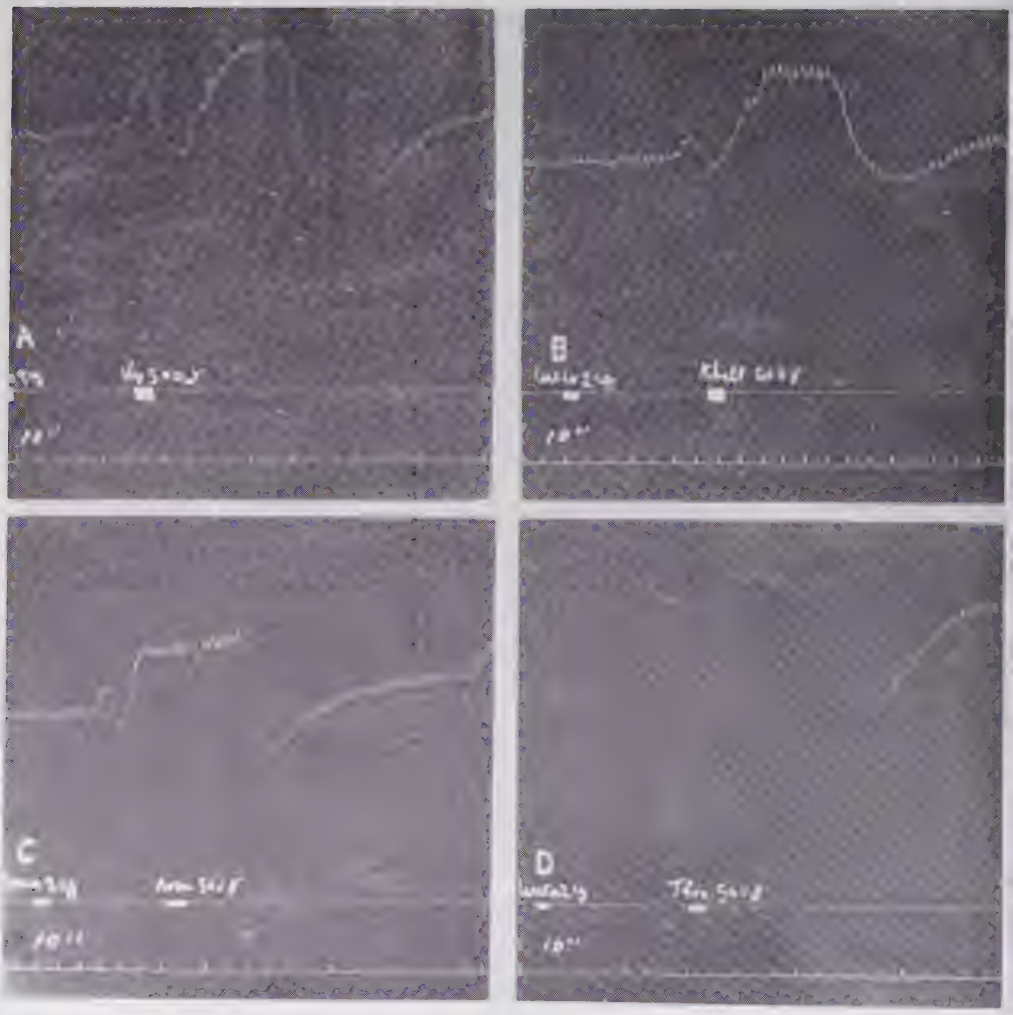


FIGURE 4. – *Perfusion des coronaires de lapin. Tracé de pression de perfusion*

A) Action de 500 γ de Visnadine sur la pression de perfusion préalablement augmentée par 2 cg de Leucocyanidol.

B) Action de 500 γ de Khelline sur la pression de perfusion préalablement augmentée par 2 cg de Leucocyanidol.

C) Action de 500 γ d'Aminophylline sur la pression de perfusion préalablement augmentée par 2 cg de Leucocyanidol.

D) Action de 500 γ de Théophylline sur la pression de perfusion préalablement augmentée par 2 cg de Leucocyanidol.

Cette série d'essais est difficilement interprétable au point de vue comparatif.

La chute de pression en amont, provoquée par les quatre produits permet de confirmer l'action coronaro-dilatatrice de chacun d'eux, mais il est impossible d'en chiffrer l'intensité.

Cependant, si la Visnadine et la Khelline ont supprimé, d'une façon durable, l'effet du Leucocyanidol, la Théophylline et l'Aminophylline ne l'ont supprimé que passagèrement. Ce fait est probablement en rapport avec la durée d'action et nous rejoignons là les conclusions de nos expériences précédentes.

3) Action de la Visnadine sur la pression carotidienne et la respiration :

Nous avons recherché sur le lapin hépariné et endormi au Nembutal, les effets tensionnels et respiratoires faisant suite à l'injection intraveineuse de Visnadine.

Après isolement et ligature du bout céphalique, nous introduisons dans la carotide l'extrémité de la canule de F. Franck mise en relation avec un manomètre à mercure, type Ludwig, qui enregistre les variations de pression. Une canule étroite, introduite dans la trachée non obturée, est reliée à une capsule de Marey qui, par dépression, enregistre le rythme respiratoire.

— Le tracé (figure 5) montre que l'injection de quatre centimètres cubes de la solution de Visnadine (soit un milligramme), dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin de deux kilos trois cents, provoque d'abord une chute assez marquée de la tension qui dure environ trente secondes. Puis, la pression carotidienne remonte lentement pour se stabiliser à un niveau légèrement supérieur au niveau initial : le tracé respiratoire ne présente aucune modification.

Plusieurs essais nous permettent d'affirmer que ces variations de la pression carotidienne ne sont pas attribuables au solvant (polyéthylène glycol : deux centimètres cubes, plus eau physiologique : deux centimètres cubes).

Nous pouvons donc conclure que, dans les conditions de l'expérience, la Visnadine donne, après une hypotension de courte durée, une phase hypertensive très peu marquée mais prolongée.

En utilisant une technique identique, nous avons réalisé un certain nombre d'expériences sur l'animal en hypotension provoquée.

La Post-Hypophyse et, plus encore, le Leucocyanidol sont susceptibles, par voie veineuse, de provoquer des chutes marquées et durables de la pression carotidienne.

Nous avons essayé de tester l'action de la Visnadine sur cette chute qui, dans le cas du Leucocyanidol particulièrement, ne s'explique que par une défaillance cardiaque consécutive à un spasme des coronaires (Masquelier, Patay et coll., op. cit.). Dans un certain nombre de cas, il nous a été possible

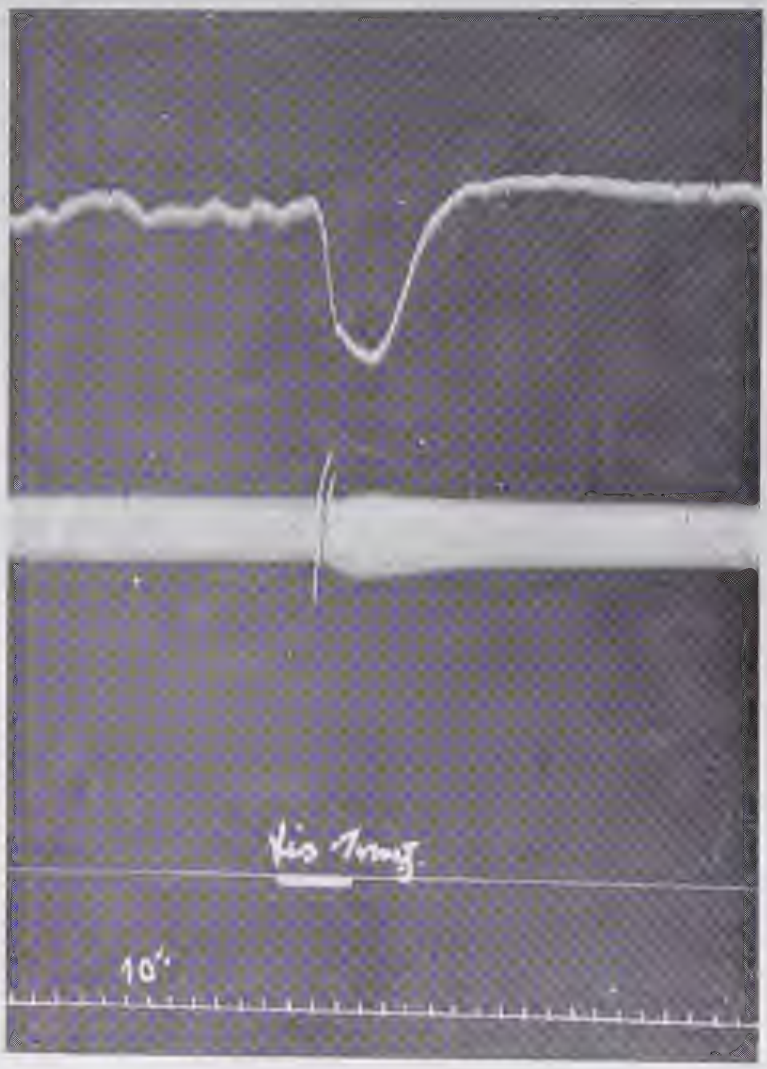


FIGURE 5. — *Injection intraveineuse de 1 mg de Visnadine*

En haut : pression carotidienne.
Au-dessous : respiration.

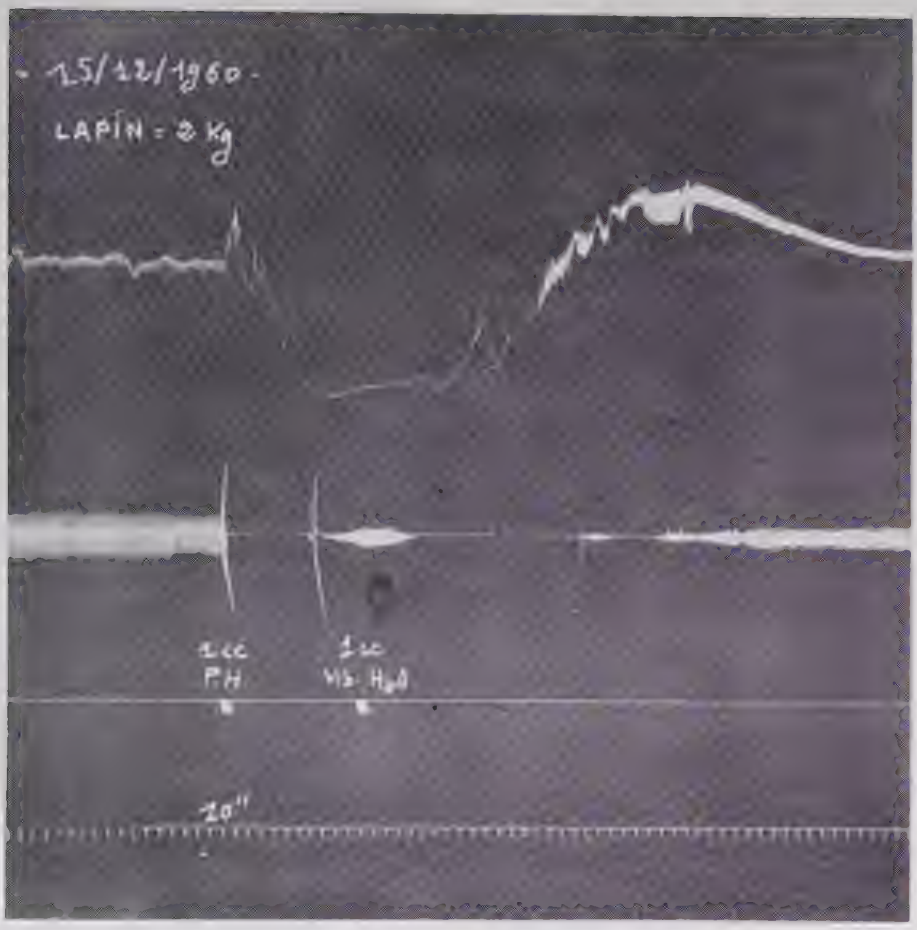


FIGURE 6. — *Injection intraveineuse d'une dose submortelle de post-hypophyse suivie d'une injection de 1 mg de Visnadine*

En haut : pression carotidienne.
Au-dessous : respiration.

d'observer une remontée rapide de la pression, après injection de un milligramme de Visnadine. Le tracé (figure 6) montre la chute brutale de la tension artérielle et l'apnée déterminées par l'injection de Post-Hypophyse, puis la remontée rapide de la pression carotidienne et la reprise respiratoire, faisant suite à l'injection de Visnadine.

Toutefois, la difficulté de trouver les doses adéquates de Post-Hypophyse ou de Leucocyanidol qui, trop faibles, permettent parfois une remontée assez rapide et, trop fortes, entraînent rapidement la mort, nous a interdit d'utiliser cette technique pour comparer, valablement, les diverses substances étudiées.

IV. — CONCLUSIONS

Une analyse rapide de notre expérimentation physiologique permet de constater :

1° que la Visnadine a une activité spasmolytique sur la fibre musculaire lisse, très supérieure à celle de la Khelline, de l'Aminophylline et de la Théophylline ;

2° que la Visnadine a une activité coronaro-dilatatrice plus importante et plus durable que la Khelline, l'Aminophylline et la Théophylline ;

3° que l'action vaso-dilatatrice de la Visnadine n'influe que très faiblement la pression artérielle.

Ce travail confirme ce qui avait été vu par les différents auteurs que nous avons cités au cours de cette étude. Si nous ajoutons la faible toxicité, tant aiguë que chronique de la Visnadine, nous avons, au point de vue expérimental, un produit dont l'action coronaro-dilatatrice offre un grand intérêt.

Avant de terminer, il reste à rechercher, à la lumière des essais publiés récemment, si les résultats cliniques permettent les espérances que suscitent les données pharmacodynamiques :

— A la clinique cardiologique de l'Hôpital Broussais, à Paris, M. Mouquin et Cl. Macrez (17) ont étudié l'efficacité thérapeutique de la Visnadine sur l'angine de poitrine.

Ils constatent une tolérance excellente dans la presque totalité des cas et, des résultats, dans l'ensemble, très favorables, au moins comparables à ceux obtenus avec les autres médications, et souvent supérieurs. Plusieurs malades qui, auparavant, étaient astreints à recourir à la Trinitrine trois ou quatre fois par jour, ont pu s'en passer complètement, sous l'effet de la Visnadine.

— A l'hôpital de la Conception, à Marseille, R. Gérard, J. Torresani et P. Malfroy (18) ont étudié l'efficacité thérapeutique de la Visnadine sur le cœur sénile. Ils mettent l'accent sur l'amélioration fonctionnelle observée chez les malades d'un âge avancé, hypertendus modérés et en état d'insuffisance cardiaque latente.

Nous pouvons donc conclure que, la Visnadine qui, sur le plan expérimental, est un vasodilatateur coronarien plus puissant que la Khelline, l'Aminophylline et la Théophylline nous offre, sur le plan thérapeutique, une arme supplémentaire contre l'insuffisance coronarienne.

VU,
Le Président de Thèse,
Signé : R. PATAY

VU,
Le Doyen,
Signé : A. LAMACHE.

N° 1453/S/Mc
VU ET PERMIS D'IMPRIMER.
RENNES, le 19 octobre 1961
Le Recteur,
Signé : H. LE MOAL.

BIBLIOGRAPHIE

(1) — J. Masquelier, R. Patay, G. Danon et J. P. Bernard.

A propos de l'action vaso-constrictive et particulièrement coronaro-constrictive d'un tannoïde du vin.
Bull. Acad. Nat. Méd., 1960, *144*, 716-721.

— R. Patay, J. Masquelier, G. Danon, J. P. Bernard et M. Patay.
A propos de l'action d'un tannoïde du vin (deuxième note).
Bull. Acad. Nat. Méd., 1961, *145*, 322-325.

(2) — F. Jourdan et G. Faucon.

Arch. Internat. pharmacodyn. thérap., 1958, *116*, 423.

(3) — Kossel.

Ber 1888, *21*, 2164.

(4) — Lebeau et Courtois.

Traité de Pharmacie chimique. 1 vol., Paris, *Masson, éd.*, 1956.

(5) — I. Mustafa.

C. R. Acad. Sciences, 1879, *89*, 442.

(6) — *Ann. pharm. franç.*, 1954, *12*, 396.

(7) — K. Samaan.

Quart. J. Pharm. et Pharmacol., 1931, *4*, 14.

(8) — C. J. Cavallito et H. E. Rockwell.

Journ. Org. chemist., 1950, *15*, 820.

(9) — E. Smith et coll.

Science, 1952, *115*, 520.
Abstracts of the Medicinal Division, 24 N, 126 th.
Meeting of the American chemical Society, New-York, September 1954.
J. Amer. Chem. Soc., 1957, *79*, 3534.

(10) — N. Badran et N. A. Starkowsky.

Proc. of the Pharm. Soc. of Egypt (Sc. ed), 1956, *38*, n° 12, 93.

(11) — W. Bencze et coll.

Experientia, 1956, *12*, 137.

(12) — J. Sallé et P. Nau.

Propriétés pharmacodynamiques de la Provismine.
Thérapie, 1958, *13*, 86-99.

(13) — A. Quevauviller et S. Garcet.

Etude pharmacologique comparée du 932 AN (Provismine) et de la Khelline.
Rapport à la Commission des Essais de Médicaments, juillet 1956.

(14) — K. Samaan.

Quart. J. Pharm. et Pharmacol., 1933, *6*, 13.
Quart. J. Pharm. et Pharmacol., 1945, *18*, 82.

(15) — F. Peres Gomes.

Arch. portugaises. Sciences biol., 1953, *11*, 24.

(16) — J. Moniz de Bettencourt et coll.
Le traitement de l'angine de poitrine par le visnagane.
Presse méd., 1956, *64*, 1648.

(17) — M. Mouquin et Cl. Macrez.

Essai de traitement de l'angine de poitrine par un nouveau principe actif extrait de l'Ammi Visnaga (visnadine) différent de la Khelline.
Presse méd., 1960, *68*, 257.

(18) — R. Gérard, J. Torresani et P. Malfroy.

Le traitement du cœur sénile par la visnadine (932 A.N.).
Archives de médecine générale et tropicale, sept.-oct. 1960, *37*, 169.

TABLE DES MATIÈRES

I. — Introduction 1

II. — Données chimiques sur les produits utilisés 3

1) Rappel de quelques données chimiques sur la Théophylline 3

2) Rappel de quelques données chimiques sur l'Aminophylline 3

3) Rappel de quelques données chimiques sur la Khelline .. 3

4) Rappel de quelques données chimiques sur la Visnadine .. 3

— Toxicité aiguë de la Visnadine 6

— Toxicité chronique de la Visnadine 6

III. — Etude pharmacologique de la visnadine :

A) *Travaux antérieurs* 8

1) Activité spasmolytique 8

2) Action coronaro-dilatatrice 8

3) Action sur la pression sanguine 8

4) Action vaso-dilatatrice 9

B) *Expérimentation personnelle* 9

1) Action spasmolytique comparée de la Visnadine, la Khelline, l'Aminophylline et la Théophylline 9

2) Etude de l'activité coronaro-dilatatrice de la Visnadine, la Khelline, l'Aminophylline et la Théophylline 12

3) Action de la Visnadine sur la pression carotidienne et la respiration 19

IV. — Conclusions 22

V. — Bibliographie 24

IMPRIMERIE H. GAIGNAULT ET FILS, 23, RUE MARMOUSE, ISSOUDUN (INDRE)
N° d'ordre : 0.794 — Dépôt légal : 4e trimestre 1961